38

UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1973

THESE

Pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-Claude LEROUX-DEVOUASSOUD

née le 8 Février 1948 à CHAMONIX 74

Présentée et soutenue publiquement le :

GALACTOSEMIE - FORME OEDEMATEUSE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur G. LEPERCQ

UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1973

THESE

Pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-Claude LEROUX-DEVOUASSOUD

née le 8 Février 1948 à CHAMONIX 74

Présentée et soutenue publiquement le :

GALACTOSEMIE - FORME OEDEMATEUSE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur G. LEPERCQ

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon mari,
A ma fille,
Avec toute ma tendresse.

A mes parents,
En témoignage de mon affection,

A ma famille et à tous les miens.

UNIVERSITE PARIS - VAL DE MARNE

Président : Monsieur le Professeur BEAUMONT

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Doyen : Monsieur le Professeur RAPIN
Assesseurs : Monsieur le Professeur DUVAL
Monsieur le Professeur Agrégé FERRANE

PROFESSEURS TITULAIRES et A TITRE PERSONNEL

ANATOMIE - PATHOLOGIQUE	Pr. GOUYGOU
BIOCHIMIE	Pr. GONNARD
CARDIOLOGIE	Pr. HATT
CHIRURGIE GENERALE	Pr. GERMAIN
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE	Pr. DEBEYRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	Pr. GALEY
MEDECINE INTERNE ET HEMATOLOGIE	Pr. DREYFUS
MEDECINE INTERNE	Pr. BEAUMONT

MEDECINE INTERNE	Pr. HAZARD
NEUROLOGIE	Pr. BARBIZET
PNEUMOLOGIE	Pr. CHRETIEN
REANIMATION MEDICALE	Pr. RAPIN
RHUMATOLOGIE	Pr. VILLIAUMEY
UROLOGIE	Pr. AUVERT

PROFESSEURS SANS CHAIRES ET PROFESSEURS ASSOCIES

BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pr. DUVAL
BIOCHIMIE	Pr. ROSA
DERMATOLOGIE VENEREOLOGIE	Pr. TOURAINE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr. BADER
HISTOLOGIE	Pr. CHEVREAU
NEPHROLOGIE	Pr. LAGRUE
PEDIATRIE	Pr. LEPERCQ
PHYSIOLOGIE	Pr. LAURENT
PSYCHIATRIE	Pr. BOURGUIGNON
RADIOLOGIE THERAPEUTIQUE	Pr. PIERQUIN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ANATOMIE	Pr. Ag. KENESI
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	Pr. Ag. PINAUDEAU
ANESTHESIOLOGIE	Pr. Ag. HUGUENARD
BIOCHIMIE	Pr. Ag. BOIGNE
BIOPHYSIQUE	Pr. Ag. GALLE Pr. Ag. HERSZBERG Pr. Ag. MORETTI
CARDIOLOGIE	Pr. Ag. ACAR Pr. Ag. VERNANT
CHIRURGIE GENERALE	Pr. Ag. LATASTE Pr. Ag. JULIEN Pr. Ag. MEILLIERE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE	Pr. Ag. BOMBART
CHIRURGIE PLASTIQUE	Pr. Ag. GRELLET
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	Pr. Ag. CACHERA
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Pr. Ag. GAUTRAY
HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Pr. Ag. SULTAN

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr. Ag. BERTHELOT Pr. Ag. FOUET Pr. Ag. LE PARCO Pr. Ag. LE QUINTREC Pr. Ag. CATTAN
HISTOLOGIE	Pr. Ag. POIRIER
MALADIES INFECTIEUSES	Pr. Ag. LAFAIX
MEDECINE INTERNE	Pr. Ag. CACHIN Pr. Ag. PORTOS Pr. Ag. JACOTOT
MEDECINE INTERNE ET HEMATOLOGIE	Pr. Ag. ROCHANT
NEPHROLOGIE	Pr. Ag. WEIL
NEUROLOGIE	Pr. Ag. DEGOS Pr. Ag. CATHALA
NEURO-CHIRURGIE	Pr. Ag. CARON Pr. Ag. HURTH
NEURO-RADIOLOGIE	Pr. Ag. DEBRUN
OPHTALMOLOGIE	Pr. Ag. COSCAS
PARASITOLOGIE	Pr. Ag. HOUIN
PATHOLOGIE COMPAREE	Pr. Ag. FRIEDMANN
PEDIATRIE	Pr. Ag. BARBET

PHARMACOLOGIE	Pr. Ag. TILLEMENT
PHYSIOLOGIE	Pr. Ag. SEROUSI
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC	Pr. Ag. FERRANE Pr. Ag. VALETTE

Au Docteur REINERT,
dont l'aide bienveillante et constante
a permis la réalisation de ce travail

Avec toute ma reconnaissance.

Au Docteur LAJOUANINE,
dans le service duquel la science s'allie
à la gentillesse envers tous.

Nous l'en remercions.

Au Professeur agrégé LEPERCQ

qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

GALACTOSEMIE CONGENITALE

FORMES ŒDEMATEUSES

INTRODUCTION :

La galactosémie est une maladie héréditaire du métabolisme du galactose qui est définie sur le plan biochimique par un déficit en galacto-1-phosphate uridyl transférase, enzyme clef du métabolisme de ce sucre.

Sa fréquence est estimée entre 1 pour 10.000 et 1 pour 25.000 naissances.
Malgré sa relative rareté, il est capital de faire le plus rapidement possible le diagnostic afin d'éviter ses conséquences redoutables : cataracte, cirrhose, retard psycho-moteur.
Dans certains cas, le tableau révélateur est tout à fait trompeur comme dans l'observation que nous voulons présenter où un oedème généralisé fut le symptôme dominant. A ce propos nous voulons insister sur la recherche systématique de cette enzymopathie par des examens simples.

PLAN :

L'observation avec quelques commentaires

Rappel de la maladie
- Historique
- Clinique
- Biochimie
- Physiopathologie
- Génétique
- Traitement
- Evolution traitée et prophylaxie

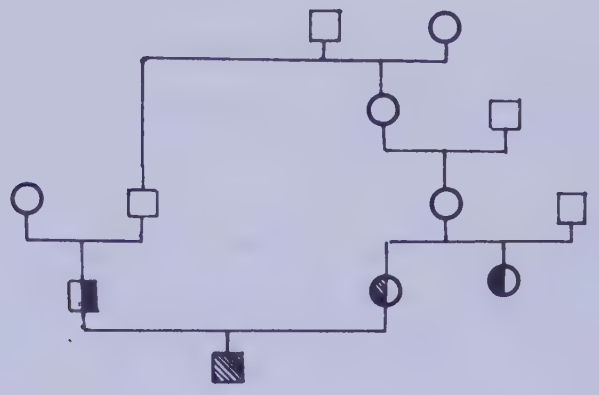
Mécanisme des oedèmes

Diagnostic différentiel

Conclusion

OBSERVATION :

Jean Gabriel est hospitalisé le 26.5.1971 pour oedèmes généralisés à l'âge de 28 jours d'apparition brutale au décours d'un petit épisode diarrhéique pour lequel l'enfant a été mis à la soupe de carottes à 3 G°/₀₀.
Cet enfant est né le 29.4.1971 d'une famille de Libanais, les parents sont consanguins.



La grossesse a été normale, l'enfant nait 15 jours avant terme avec un poids de naissance de 3kg650. Il présente un petit céphalhématome pariétal droit non compliqué. Un ictère physiologique est remarqué pendant 48 heures.
Il est vu à l'âge de 15 jours par un pédiatre du service pour prise de poids insuffisante et vomissements. En fait, cet enfant reçoit du Lémiel trop dilué à 12°/₀, affamé, il se précipite sur le biberon et aussitôt se met à vomir, et rejette air et lait, en même temps. La rééquilibration amène la disparition complète des troubles digestifs et la prise de poids est correcte du 15è au 22è jour, 30 à 40 g/jour.
A partir du 22è jour, prise de poids importante :
Le 20 : 105 g
Le 21 : 90 g
Le 22 : 80 g

Le 23 au soir, au 25è jour, il présente une discrète diarrhée pour laquelle le médecin traitant le met à la soupe de carottes à 3 g°/oo.

Le 24, brutalement apparait un oedème qui va d'abord siéger au côté droit de la face puis aux organes génitaux externes.

Le 25, cet oedème s'accentue brutalement et se généralise. Il est alors hospitalisé dans le service.

A l'entrée, l'enfant a un oedème généralisé, celui-ci est bien supporté, ne s'accompagne ni de cyanose, ni d'hypertension. Le pouls est à 110, régulier, on constate un petit souffle systoliqué.

L'examen montre un gros foie apprécié entre 5 et 6 cm prédominant sur le lobe gauche, dur et peut-être douloureux, avec une discrète circulation collatérale, sans splénomégalie.

Après avoir éliminé rapidement une cause rénale ou cardiaque, on envisage les causes plus rares, l'hypoprotidémie en particulier. Elle est réelle à 40 G avec :

ht = 42%
K = 4,2
Na = 141
Cl = 102
DP < 1018.

Cette hypoprotidémie est retrouvée à plusieurs reprises et est confirmée par l'électrophorèse des protides. Elle s'accompagne d'une discrète hypoalbuminémie.

protides = 40 G
Alb. = 58% = 23 g°/oo
$\alpha 1$ = 2
$\alpha 2$ = 9
β = 17
γ = 14

C'est alors que l'on retient trois diagnostics principaux pouvant se révéler par des oedèmes et une hépatomégalie :
une mucoviscidose
une fructosémie
ou une galactosémie.
La liqueur de Fehling est positive.
La chromatographie des sucres dans les urines met en évidence la présence de galactose en quantité importante, par contre, il n'existe pas de fructose.

Le dosage de la glycémie va montrer que l'ortholuidine révèle un taux de corps réducteurs à 1,55; alors que la glucose oxydase montre un taux à 0,5 G/litre.

Le diagnostic est confirmé par le dosage de la galactose-1-phosphate uridyl transférase érythrocytaire effectué dans le service du Professeur Alagille le 3.6.1971 montrant que l'enfant a un taux de 1,5 unité alors que les témoins ont 14,3 unités (normale entre 8 et 18).

Le bilan de cette galactosémie va montrer les résultats suivants :
- absence de cataracte à plusieurs "fond d'oeil" successifs
- sur le plan hépatique : effondrement des facteurs de la coagulation
  - prothrombine vraie à 20
  - proaccélérine à 10
  - procouvertine à 35
  - TTO à 30
  - Kunkel à 44

  Ceci sans syndrome hémorragique.

La biopsie hépatique effectuée une fois les facteurs de la coagulation revenus à la normale sous l'influence du régime (ceci en trois jours) montre une discrète stéatose à volumineuses vésicules, de nombreux aspects aciniformes traduisant vraisemblablement la présence de galactose. Il existe de plus une discrète sclérose au niveau des espaces portes.

La reprise de l'interrogatoire met en évidence deux faits :
- la consanguinité des parents
- un fait important : la mère et sa soeur avaient une aversion considérable pour le lait, ce qui est souvent retrouvé chez les hétérozygotes, et qui d'autre part a une certaine importance pronostic car la mère n'a pas pris de lait pendant la grossesse.

Les dosages de galactose 1 puridyl transférase effectués par Mme F. Schapira montrent :
chez le père 13,5 unités Kalckar
chez la mère 9 unités
la normale est de 18 à 28.

L'évolution sous traitement à partir du 29 va être favorable. L'enfant est mis à un régime sans galactose d'abord de l'hyperprotidine puis du nutramigen puis à nouveau l'hyperprotidine car cette dernière contient 2 à 3% de galactose alors que le nutramigen en contient 12%.
Enfin, il est mis ultérieurement à l'ALA10, lait artificiel exempt de galactose.

Avec ce régime, on observe :
- la fonte des oedèmes
- la disparition en 24 heures de la galactosurie
- le retour en trois jours des facteurs de la coagulation à la normale
- une remontée de la glycémie
- et l'absence complète d'amino-acidurie.

L'enfant est suivi régulièrement : il n'a pas de cataracte, son développement psycho moteur est normal.

COMMENTAIRES :

Il s'agit d'une galactosémie révélée à l'âge de 28 jours par une poussée brusque d'oedèmes avec hépatomégalie et hypoprotidémie, sans ictère, sans cataracte, sans hémorragie clinique, bien qu'il y ait une chute des facteurs de coagulation.
Plusieurs points sont interessants à noter :

- l'hypoprotidémie à 40 G/litre avec albumine à 23,2 G/litre, abaissement notable pour cette insuffisance hépatique qui n'évolue que depuis 28 jours,
- l'absence d'ictère dans cette galactosémie se révèlant précocement, ce qui est rarement retrouvé dans la littérature (10, 11, 18)
- l'abaissement des facteurs de la coagulation, ceci est maintenant bien connu dans cette enzymopathie (5, 19), sans hémorragie clinique dans notre cas,
- les troubles digestifs souvent initiaux qui ont été discrets et surtout très intriqués,
- mais nous voulons insister surtout sur le principal symptôme qui chez Jean Gabriel est la poussée oedémateuse. Ceci est rarement vu comme signe révélateur, nous ne retrouvons qu'une autre observation rapportée par J.P. Farriaux (10) chez une fillette de 6 semaines qui a présenté à cet âge un oedème généralisé, avec une hépatomégalie importante, une anémie, et le diagnostic n'a été porté qu'à l'âge de 3 mois sur la découverte d'une méliturie d'apparition retardé.

Ultérieurement nous tenterons d'expliquer le mécanisme de ces oedèmes mais à ce propos nous évoquons les observations rapportées par Huttenlocher (14) où le signe révélateur de la galactosémie fut un tableau d'oedème cérébral, avec essentiellement un bombement de la fontanelle évoquant plutôt une tumeur cérébrale. Cette symptomatologie est décrite dans trois observations où elle s'associait à une hépatomégalie, et l'auteur signale qu'il a retrouvé des tableaux équivalents dans 4 observations de la littérature américaine. Le diagnostic fut porté sur la découverte d'une méliturie, systématiquement recherchée.

RAPPEL :

Historique :

Cette affection est connue depuis 1908 avec la description princeps de Von Reuss, et les principales étapes de son étude ont été :

- la démonstration du caractère héréditaire par Goppert en 1917.

- La découverte du déficit enzymatique portant sur la galacto-1-phosphate-uridyl-transférase par Kalckar en 1956.

- La mise au point des méthodes de diagnostic au cours de ces dernières décennies.

- La responsabilité vraisemblable du galactitol comme agent toxique.

- L'existence de plusieurs variétés de gênes galactosémiques.

CLINIQUE :

L'étude sémiologique fait ressortir que les signes les plus fréquemment retrouvés sont :

- des troubles digestifs souvent initiaux avec refus de biberon, diarrhée, vomissements puis hypotrophie.

- Une atteinte hépatique avec hépatomégalie ictère prolongé, effondrement des facteurs de la coagulation avec ou sans hémorragie clinique pouvant s'associer à une circulation veineuse collatérale, une splénomégalie, une ascite.

- Quant à la cataracte elle peut être d'apparition précoce mais le plus souvent elle est tardive toujours bilatérale et en grande partie réversible si le traitement est entrepris tôt.

- Le retard psycho-moteur n'est un élément diagnostic que pour les formes vues tardivement (1, 10, 11, 12, 18)

La fréquence des différents symptômes est pour Douvel :

- hépatomégalie	100 %
- Ictère	58 %
- Cataracte	45 %
- Vomissements	41 %
- Ascite	36 %
- Splénomégalie	9 %

Dans l'étude de Hsia portant sur 45 sujets, la répartition des signes par ordre de fréquence décroissante est :

- hépatomégalie	31 cas
- méliturie	28 cas
- ictère	26 cas
- vomissements	25 cas

- chute du poids 21 cas
- cataracte 21 cas
- splénomégalie 17 cas
- diarrhée 15 cas
- retard psychomoteur 14 cas
- anémie 12 cas
- ascite 11 cas
- convulsions 5 cas
- hypoglycémie 2 cas

On peut schématiser plusieurs tableaux de galactosémie.
Une forme sévère avec une évolution spontanée rapidement défavorable.
Des formes modérées découvertes plus tardivement tous les signes étant présents mais en mineur.
Et aussi des formes pauci ou monosymptomatiques; en particulier certaines publications signalent des galactosémies découvertes chez des sujets de 7 et 13 ans sur la présence d'une cataracte bilatérale, il s'agit de 2 frères étudiés par Durand et Sémach (8).
Il existe des formes atypiques soit parce qu'il s'agit :
- d'une cataracte à la naissance
- ou d'un grand symptome hémorragique (19).

Paraclinique :

En dehors de la cataracte bilatérale on retient comme signes principaux :
Dans les urines :
- Une méliturie constituée par du galactose qu'il faut savoir rechercher par des méthodes dosant les corps réducteurs comme : la liqueur de Fehling, le clinitest et non pas par la bandelette de clinistix à la glucose oxydase (18)

- La chromatographie des sucres urinaires confirme la galactosurie.

Il faut savoir que dans quelques observations et notamment deux cas rapportés par J.P. Farriaux, la méliturie peut être d'apparition tardive (10).

- Une hyperaminoacidurie, sans caractère spécifique est généralement retrouvée comportant la plupart des acides aminés; elle est à la fois d'origine tubulaire et hépatique. Elle est particulière dans son évolution car elle met environ huit jours à disparaitre après régime, et environ le même laps de temps à réapparaitre si le galactose est réintroduit.

- Une glycosurie d'origine tubulaire est rarement retrouvée, elle peut venir troubler le diagnostic.

- Une excrétion du galactitol polyalcool dérivant de la réduction du galactose, est généralement présente.

Les examens sanguins montrent :

- une glycémie vraie dosée par la glucose oxydase normale ou un peu abaissée, l'hypoglycémie n'étant nette que lors de la surcharge en galactose, examen à proscrire formellement à cause de ce danger.

- Une galactosémie élevée pouvant atteindre 2g/litre, normalement elle est nulle chez le sujet sain, même le prématuré (18).

- Une perturbation des tests hépatiques avec une hyperbilirubinémie.

- Une chute des facteurs de la coagulation portant à la fois sur le facteur V et les facteurs vitamino-dépendants.

- Une petite anémie.

Les examens qui vont permettre d'affirmer le diagnostic sont :

- non pas le test de tolérance au galactose à proscrire, car il entraine après une phase d'hypergalactosémie, une hypoglycémie qui peut être très importante (par contre cet examen est utile chez l'hétérozygote),

- mais les dosages enzymatiques
  le dosage direct de la galacto-transférase dans les hématies par la méthode d'Anderson (2), les sujets galactosémiques ont un taux voisin de zéro.

On peut aussi doser le galactose-1-phosphate accumulé dans le globule rouge par la méthode d'Eggermont et Hers (9).

BIOCHIMIE :

Sans nous étendre sur la biochimie nous rappelons que le galactose est introduit dans l'organisme sous la forme de lactose, qui est hydrolysé dans l'intestin.

Lactose ⟶ galactose + glucose.

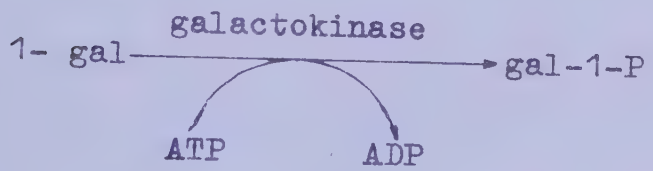
Le lactose est un des éléments constants de l'alimentation des nourrissons puisqu'il est contenu dans le lait à raison de :
7,2 % dans le lait de femme
4,5 % dans le lait de vache.

L'absorption du galactose se fait à la partie moyenne de l'intestin grêle par un mécanisme de transfert actif au moyen d'un transporteur qui est le même que celui du glucose ce qui explique les phénomènes de compétition entre ces deux sucres.

Son métabolisme s'effectue en quasi totalité dans le foie. Le galactose qui échappe à la captation hépatique passe dans la circulation générale provoquant parfois une légère galactosémie dans les heures qui suivent un repas riche en galactose.

Le galactose est métabolisé par les mêmes processus au niveau des cellules cérébrales, des hématies et du foie.

I- Il existe une voie métabolique principale avec les réactions suivantes :



Phosphorylation du galactose en galactose-1-phosphate qui est catalysée par la galactokinase, réaction irréversible.

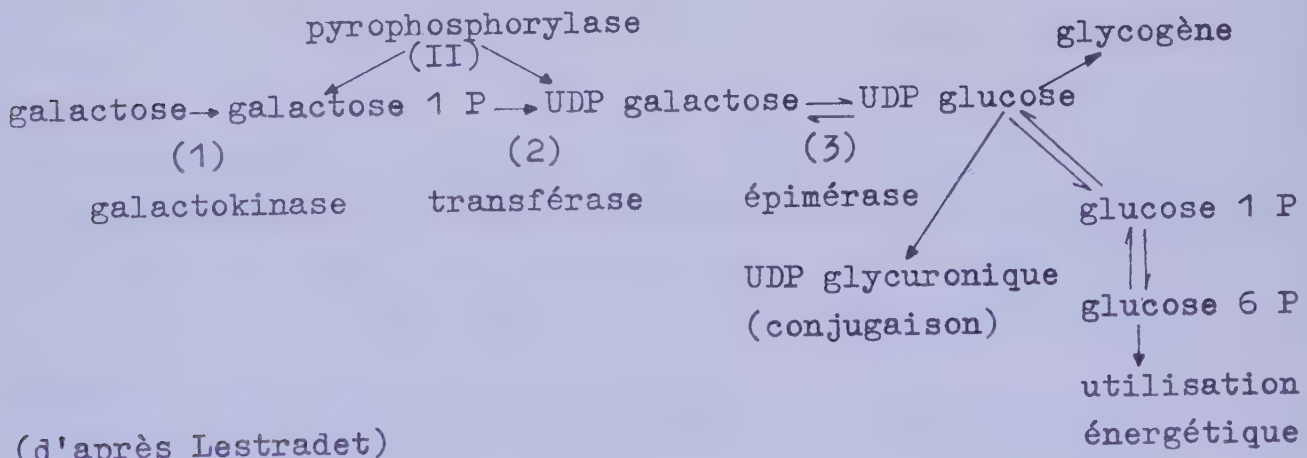
2- gal-1-P + UDP glu $\xrightleftharpoons{\text{galactotransférase}}$ UDP gal + glu-1-P

Le galactose-1-phosphate est converti en uridyl diphospho galactose grâce à la galacto-1-phosphouridyl transférase, enzyme qui manque chez les sujets galactosémiques.

3- UDP gal $\xrightleftharpoons{\text{gal-4-épimérase}}$ UDP glu

Grâce à une épimérisation l'uridyl diphosphogalactose est transformé en uridyl diphosphoglucose (UDP glu).

Au stade d'UDP glucose l'orientation se fait selon les besoins du moment :
- soit vers la synthèse du glycogène
- soit vers le glucose-1-phosphate, le glucose 6 phosphate et le glucose libre qui passe dans la circulation générale et contribue à la régulation glycémique ou se dirige sur le cycle de Krebs
- soit vers la glycuroconjugaison.



(d'après Lestradet)

II A côté de cette voie existe une voie métabolique secondaire mise en évidence par Isselbacher (15) qui permet la transformation du galactose 1 phosphate en UDP galactose grâce à une pyrophosphorylase. L'activité de cet enzyme est faible dans

le foie du nouveau-né, mais elle augmente avec l'âge et dans le foie adulte elle devient égale au sixième de celle de la galactotransférase.

On la trouve dans le foie, le cerveau mais pas dans les globules rouges (17).

Chez le galactosémique, le métabolisme du galactose ne peut se faire du fait de l'absence de galactotransférase.

Il en résulte :

- une accumulation de galactose-1-phosphate dans tous les tissus
- une accumulation de galactitol polyalcool dérivant du galactose par des réactions que l'on connait mal à l'heure actuelle, cet alcool est retrouvé dans tout l'organisme et semble responsable des troubles de la galactosémie.
- une importance accrue de la voie secondaire qui chez certains sujets parait prendre le relais et métabolise le galactose, ceci permettrait d'expliquer que certains sujets qui n'ont pas de galactotransférase tolèrent assez bien ce déficit.

Avant de terminer ce paragraphe nous voudrions noter quelques points interessants au sujet des variations du métabolisme du galactose qui existent entre le nouveau-né et l'adulte, et qui montrent l'importance de ce sucre dans les premiers mois de la vie.
Pendant les périodes foetales et néonatales la concentration en galactocérébrosides est trente fois plus élevée que celle en glucocérébrosides.
D'autre part, des études ont précisé que la capacité de captation est chez le nouveau-né beaucoup plus importante pour le galactose que pour le glucose, ceci est encore vrai chez l'adulte mais toutefois très inférieure à celle de l'enfant.

La vitesse de conversion du galactose en glucose est très rapide chez le nourrisson, plusieurs hypothèses tentent d'expliquer cela :

- par une augmentation de l'activité de la galactokinase trois fois plus importante chez l'enfant

- par une augmentation de la galactotransférase

- par une diminution chez l'adulte de l'ATP disponible

- par une diminution de l'activité de la lactase intestinale chez l'adulte.

Avant de passer à la génétique, on voit donc que c'est la biochimie qui a permis de trouver la cause de cette maladie et par la même d'établir une thérapeutique.

GENETIQUE :

La transmission se fait selon un mode autosomique récessif comme le prouvent :

- l'atteinte fréquente de plusieurs membres d'une même fratrie
- les dosages enzymatiques avec des taux intermédiaires chez les hétérozygotes.

Des études récentes dues en particulier à Beutler ont constaté l'hétérogénéité du gêne galactosémique : trois gênes alléiques déterminent l'activité érythrocytaire de la galactotransférase :
- le gêne normal dit sauvage
- le gêne galactosémique
- le gêne variant "Duarte"

La fréquence des hétérozygotes serait respectivement de
1,25 % pour le gêne galactosémique
10 à 15 % pour le gêne Duarte avec une activité transférasique égale à 75 % de la normale.
Les homozygotes ont dans la galactosémie classique une activité transférasique nulle, dans la galactosémie homozygote Duarte des taux de transférase égale à la moitié de la normale.
On décrit une hétérozygotie galactosémie Duarte avec des taux de transférase égale à 25 % de la normale (7).

Mellman décrit un variant "Noire" chez des sujets noirs mais il a en effet montrer que ceux-ci avec un déficit complet en galactotransférase peuvent métaboliser le galactose. Les parents de ces sujets ayant une activité enzymatique presque normale dans les globules blancs, et réduite de 50 % dans les globules rouges.

En comparant avec des sujets oligophrènes et non trisomiques, Brandt à la suite de dosages de cet enzyme, obtenait des taux une fois et demie supérieure chez les sujets trisomiques et

concluait que le gêne contrôlant l'activité de la galacto-transférase se trouvait sur le chromosome 21. Mais cette hypothèse séduisante est infirmée par Hsia qui démontre que si cette activité est plus importante chez le mongolien cela est dû à un trouble de l'activité enzymatique du globule blanc.

PHYSIOPATHOLOGIE :

Après de nombreuses hypothèses impliquant successivement l'hypoglycémie, le galactose, puis le galactose-1-phosphate dans la physiopathologie de la galactosémie on retient actuellement le galactitol.
Ce polyalcool parait être le véritable agent toxique, il est en effet retrouvé au niveau de tous les tissus des galactosémiques, et nous allons voir son action au niveau des principaux viscères.

Sur le cristallin :

Expérimentalement, on constate qu'un régime riche en galactose produit une cataracte chez le jeune rat avec le même résultat chez le nouveau-né quand la rate gestante reçoit un régime riche en galactose.
On pense que l'accumulation de galactitol au niveau du cristallin s'accompagne d'une augmentation de la quantité d'eau, attirée par osmose et entraine la rupture de ses fibres gorgées d'eau et de galactitol. (11, 22).
Au cours du déficit en galactokinase, enzyme impliquée dans la réaction biochimique précèdent l'intervention de la galactotransférase, il existe une cataracte. Ces sujets n'ont pas de glucose-1-phosphate alors que du galactitol est retrouvé dans le cristallin ce polyalcool est le seul agent commun à ces deux maladies du métabolisme.

Le système nerveux :

Des expériences montrent que des animaux soumis à un régime apportant 30% de galactose font des convulsions et meurent en deux à cinq semaines.
Dans le cerveau des enfants galactosémiques il y a une accumulation de galactitol, alors que le taux des galactolipides est normal.

Le galactitol, corps peu diffusible s'accumule au niveau des cellules cérébrales et attire par osmose l'eau favorisant un oedème cérébral, ceci s'est rencontré en clinique, d'autre part, la vérification d'un sujet décédé de galactosémie a montré un taux très élevé de galactitol dans le cerveau (14, 16, 22).

Le foie :

On n'a pas pu reproduire chez l'animal des lésions équivalentes à celles des galactosémiques.

Le rein :

Les troubles de la fonction tubulaire seraient dus à la turgescence de ces cellules, secondaire à l'accumulation de galactitol puis d'eau.
Ce trouble étant réversible en huit jours lorsque l'on suspend l'apport de galactose, et met le même laps de temps à réapparaitre lors d'une nouvelle introduction de ce sucre. Cette évolution paraissant bien établir un lien de causalité.

TRAITEMENT :

Il est simple dans son principe. Il s'agit de supprimer tout apport galactosé dans l'alimentation. Sa réalisation est par contre beaucoup plus complexe.
Dès la maladie reconnue, arrêt absolu du lait chez ces enfants. Celui-ci est remplacé soit par des régimes artificiels, comme ceux à base de bouillies d'amandes ou plus facilement par l'ALA 10 comme dans notre observation.

Puis très rapidement l'alimentation est diversifiée en éliminant bien sûr les aliments contenant du galactose.

Le médecin doit faire attention dans ses prescriptions médicamenteuses, de donner des produits exempts de ce sucre.

EVOLUTION :

Dès le traitement institué, les troubles digestifs disparaissent, l'hépatomégalie régresse ainsi que la cataracte lorsque le traitement est entrepris très rapidement, (dépend aussi de son stade.)
Quant au retard psychomoteur, il va malheureusement persister sauf dans le cas où il ne s'est pas encore constitué, comme dans notre observation.

Le traitement prophylactique :

Il peut être envisagé sur deux plans :

- Lorsqu'un cas de galactosémie est découvert dans une famille il semble prudent de proscrire de l'alimentation maternelle, lors d'une autre grossesse, le galactose, et à la naissance de prélever le sang du cordon afin de savoir rapidement avant tout apport lacté, si l'enfant est porteur de la tare.
  Mais on a décrit certains cas de cataracte reconnu dès la naissance, l'enfant n'ayant pas encore reçu de lait.

- Sur un autre plan, la recherche d'une méliturie devrait être un examen systématique seule méthode simple de dépister tous les galactosémiques.
  Notre optimisme doit être un peu tempéré car on sait que certains galactosémiques n'ont jamais eu de méliturie, ou que celle ci a pu apparaitre secondairement (10).
  Et que dans certains cas une méliturie transitoire peut exister chez des nouveaux-nés sans que ceux-ci soient porteurs d'un déficit en galactotransférase (18).

MECANISME DES OEDEMES :

Nous ne pouvons formuler que des hypothèses. Nous envisagerons séparément les oedèmes localisés intracellulaires et les oedèmes généralisés ou extracellulaires.

Les oedèmes localisés :

Au niveau du cristallin, il semble que ce soit l'accumulation du galactitol qui va secondairement attirer l'eau et favoriser la rupture des fibres et la cataracte.
Au niveau du cerveau : c'est la surcharge en galactitol non diffusible qui favorise l'oedème par des phénomènes osmotiques.

Les oedèmes généralisés :

Dans notre observation l'hypoprotidémie semble jouer un rôle majeur.
Elle peut être expliquée par plusieurs types de phénomènes.
D'une part une diminution de son métabolisme qui peut être favorisée soit par une insuffisance hépatique chronique, soit par un phénomène propre à la galactosémie par baisse de l'énergie cellulaire.
D'autre part par une carence d'apport et des troubles de l'absorption secondaire aux troubles digestifs.
Et aussi par hypoprotidémie imputable à des perturbations hydro-electrolytiques.

Nous allons revoir point par point ces diverses hypothèses.

a- Diminution du métabolisme protidique :

- Par insuffisance hépatique :

En effet, Jean Gabriel a une baisse de l'albumine avec un bloc $\beta\gamma$, cette insuffisance hépatique est réelle, en effet

il y a une augmentation de la bilirubine et surtout un effondrement des facteurs de la coagulation. Mais celle-ci n'évolue que depuis un mois (depuis le début de l'alimentation lactée) et les hépatologues semblent admettre à l'heure actuelle que pour qu'apparaisse une telle hypoprotidémie il faut que son évolution porte sur plusieurs mois.

- Par trouble du métabolisme des protides :

propre à la galactosémie, Lestradet insiste sur le rôle du phosphore dans l'activité cellulaire hépatique, qui serait un élément essentiel aux échanges énergétiques par l'intermédiaire de l'ATP. Le phosphore est en quantité limitée dans le tissu hépatique et les apports exogènes sont peu importants. Le phosphore chez le galactosémique serait bloqué au stade de galactose-1-phosphate et non disponible. Il n'y a donc plus formation d'ATP d'où inhibition des processus nécessitant cette source d'énergie et la synthèse des protéines ne peut plus se faire. Celles-ci vont disparaitre du sang d'autant plus rapidement que leur vie biologique est plus courte, ceci affecte en premier les facteurs du complexe prothrombinique. (18)

b- Par carence d'apport et troubles de l'absorption intestinale :

La carence d'apport peut se voir encore sous nos climats :
- soit par des fautes commises dans la reconstitution du lait à partir des laits en poudre, comme chez Jean Gabriel, qui a reçu du Lémiel dilué jusqu'au quinzième jour,
- soit par négligence médicale pour des enfants très malades, et hospitalisés, qui sont mis en perfusion. Généralement celle ci apporte l'eau et les électrolytes en quantité suffisante, mais les calories sont le plus souvent négligées il peut s'en suivre de véritables carences.

Par troubles de l'absorption intestinale, avec en particulier des diarrhées, celles-ci étant fréquentes au début de la galactosémie.

c- Hypoprotidémie par mécanisme de dilution :

celle-ci étant la conséquence des perturbations hydroélectrolytiques secondaire au phénomène métabolique avec en particulier hyperaldostéronisme secondaire.

Tous ces phénomènes semblent avoir concourru à l'hypoprotidémie chez Jean Gabriel, en effet, celui-ci recevait une alimentation insuffisante, vomissait, et avait une diarrhée légère il est vrai, ceci chez un insuffisant cellulaire hépatique.
Les perturbations hydroelectrolytiques sous-jacentes ont été brusquement révélées lorsque l'enfant a été mis sous régime carotte salée à 3°/$_{oo}$, cette prescription a été le détonateur qui a manifesté rapidement la maladie et permis ainsi un diagnostic précoce.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : des oedèmes chez le nourrisson.

I- On élimine rapidement :

1- Une insuffisance cardiaque :

où les oedèmes sont rares,
- par l'auscultation
- la palpation des artères fémorales
- l'absence de tachycardie, de turgescence jugulaire.

2- Une maladie rénale :

- un syndrome néphrotique congénital
  pas de protéinurie
  pas de signes biologiques d'insuffisance rénale
- une thrombose des veines rénale
  sur l'absence de gros reins
  d'oligurie
  de contexte évocateur
  de signes d'insuffisance rénale.

II Après ce bref rappel, on arrive ainsi devant le diagnostic des oedèmes par hypoprotidémie.

A- Soit par carence d'entrée :

1- non pas le Kwashiorkor sous nos climats
mais des carences plus insidieuses "iatrogènes" enfant mis sous régime, ou perfusion avec un apport calorique très insuffisant.

2- Par troubles de la digestion protéique comme dans la mucoviscidose :
avec association de troubles digestifs et de troubles respiratoires.

Une anémie, une stagnation pondérale
le diagnostic est fait sur la découverte d'une stéatorrhée
un déficit en trypsine
et par le test à la sueur

3- Par troubles de l'absorption intestinale dans la maladie caeliaque, qui se révèle quelques semaines après l'introduction du gluten
avec selles abondantes
abdomen balloné
enfant triste et pâle
avec un retard staturo-pondéral
le diagnostic est fait par le transit du grêle
et la biopsie intestinale.

B- Soit par déperdition protidique anormale :

Cela se voit dans les brûlures étendues, et les eczémas généralisés
dans les hypoprotéidémies idiopathiques chroniques : hypogammaglobulinémie congénitale, lymphangiectasies intestinales, iléité de Crohn, colite ulcéreux, péricardite constrictive.

C- Hypoprotidémie par trouble de la synthèse hépatique :

- les hépatites virales auxquelles il faut savoir penser avec évolution cirrhogène
- l'analbumie congénitale, exceptionnelle
- les maladies de surcharge, mucopolysaccharidoses, réticuloses.

- Les maladies du métabolisme ;

cystinose, tyrosinose, et surtout l'intolérance héréditaire au fructose tout comme la galactosémie
- il s'agit d'une maladie autosomique récessive,
- de fréquence sensiblement égale
- due à un déficit en 1-phospho fructo aldolase hépatique

Quelques différences cliniques permettent de suspecter cette enzymopathie :
- la gravité des hypoglycémies
- le peu d'importance de la méliturie
surtout
- l'absence de cataracte
- et de retentissement sur les fonctions cérébrales
Le diagnostic est affirmé
par la chromatographie des sucres urinaires et surtout la biopsie hépatique montrant l'absence d'aldolase.

En résumé,

Le diagnostic différentiel ne doit pas s'attarder sur toutes les causes d'hypoprotidémies mais, très rapidement orienté par la découverte d'une méliturie, examen qui doit être systématiquement pratiqué, arriver au diagnostic de maladie métabolique portant sur les sucres et ainsi aboutir à celui de galactosémie (6, 20).

CONCLUSION :

La galactosémie est une maladie enzymatique par déficit en galactotransférase bien connue à l'heure actuelle, mais nous croyons qu'il est utile d'insister sur certains points.

1- Il semble que celle-ci soit plus fréquente qu'il n'est classique de le dire, surtout depuis la découverte d'autres gênes vecteurs de la maladie, gêne Duarte en particulier, les homozygotes ayant une activité galactotransférasique égale au quart de celle d'un sujet normal. D'autre part certaines vraies galactosémies peuvent rester mineures grâce à la voie métabolique de suppléance.

2- Sachant la gravité de l'évolution vers la cataracte, la cirrhose et le retard psychomoteur il faut systématiquement envisager ce diagnostic. Les examens de dépistage sont à la portée de chaque médecin, même au lit du malade, par la mise en évidence d'une méliturie soit par la liqueur de Fehling soit par le clinitest.

Cette simplicité de l'approche de la galactosémie est intéressante à noter en regard de la difficulté de celui de certaines enzymopathies et surtout l'intolérance héréditaire au fructose.

Une fois la maladie reconnue, le traitement qui s'impose est aussi simple qu'efficace : il faut exclure le galactose.

En résumé, il faut penser à cette atteinte devant :
un ictère, une hépatomégalie, une cataracte, un syndrome hémorragique ou des oedèmes. C'est au maximum envisager un dépistage systématique comme cela est pratiqué pour d'autres enzymopathies.

BIBLIOGRAPHIE

1- Alagille D.
Galactosémie congénitale. Revue du Praticien 1965, 15, 1911

2- Anderson EP, Kalckar H.M., Kurahash K et Isselbacher
A specific enzymatic assay for the diagnosts of congenital of Galatosemia. J. Lab. and Clin. Med, 1957, 50, 469

3- Beutler E., Baluda, MC, Donnel P., Day RW.
The Duarte variant of galactose-1-Phosphate uridyl transferase a prevalent allele of the gene for galactosemia. J. Clin. Invest. 1965, 44, 1028.

4- Brandt NJ., Fraland A., MikkelsenM., Nielsen A et Tolotrup N.,
Galactosemia locus and Dow's Syndrome chromosome the lancet 1963, 2, 700.

5- Caldera R., et Leger A.,
Les troubles de l'hémostase dans la galactosémie du nouveau-né.

6- Canet J.
Oedemes du nouveau-né. La clinique Tome LXVII n° 687, 289

7- DavidM., Dorche C., Kissin C., Dessemond M., Cotte J., et Jeune M., (de Lyon)
Pédiatrie T. XXVI n° 1, 971

8- Durand P. et Semach F.,
Formes tardives atténuées de galactosémie chez deux frères Interprétation clinique et classement génétique de la maladie Arch. Franç. Pédiatrie, 1955, 12, 958

9- Eggermond E., et Malvaux P.,
le diagnostic enzymatique précoce de la galactosémie
XIè journées d'études et d'information sur le nouveau-né
et le prématuré, Ecole de puériculture, Paris, Octobre 1960,
85.

10- Farriaux JP.,
La galactosémie Revue internationale de pédiatrie 12, 9, 1971

11- Farriaux JP.,
La galactosémie. Actualités métaboliques en pédiatrie par
G. Fontaine. Doin Edit. Paris, 1969, 3è série p. 245-89.

12- Gadjos A., et Lestradet H., in
Enzymopathies
Fas 3, Paris 1971, Masson et Cie Ed.

13- Hsia D.Y., Hsia H.H., Green S., Kay M. et Gellis SS
Amino aciduria in galactosemia Ann. J. Dis Child 1954, 88,
458.

14- Huttenlocher P.R., Hillman R.E., and Hsia Y.E,
Pseudomotor cerebri in galactosemia the Journal of pediatrics
June 1970, col. 76, n° 6 p. 901. 905.

15- Isselbacher K.J., Anderson E.A., et Kalckar H.M.,
The specific enzymatic deficit in galactosemia
Ann. J. Dis. Child. 1958, 92, 458

16- Kinoshita J.H., Merola L.O., Patoh K., and Dikmak F.
Osmotic changes caused by the accumulation of Dulcitol in
the lenses of rat feed with galactose Nature 194. 1085, 1962

17- Lestradet H., et Martin G.,
Galactosémie congénitale Revue du Praticien 1959, 9, 1895.

18- Lestradet H., Joly B., Dongradi MR,
Les galactosémies Rein, foie, maladies de la nutrition p. 89

19- Mallet R.,
Petite clinique. Cachez ce sein où je ne saurais boire
Rev. Prat. (Paris) 1968, 23, 447

20- Mallet R. et Labrune B.,
Les oedèmes du nouveau-né et du nourrisson 1969, 19, 3905

21- Schapira F.
La galacto-1-Phosphouridyltransferase du globule rouge dans la galactosémie congénitale Bull. Soc. Chim. Biol. 1970, 52, 1251

22- Quan MaR., Wells H.J., Wells W.W., Scherman F., and Egan TJ,
Galactitol in the tissues of a galactosemie child, Amer. J. Dis. Child, 112, 477, 1968.

SERMENT

En présence des Maitres de cette Ecole et de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maitres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce Serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET

VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
de CRETEIL

M. RAPIN

VU,
Le Président de Thèse